

## Jak poprawić skuteczność pierwotnej PCI u chorych ze skrzepliną w tętnicy wieńcowej?

### Farmakoterapia czy urządzenia mechaniczne, a może razem?

dr hab. n. med. Dariusz Dudek

Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, II Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków



Komentowana praca A. Ochały i wsp. jest ciekawym omówieniem zagadnienia poprawy skuteczności metod pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PPCI) w leczeniu pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

Już w latach 90. ubiegłego wieku udowodniono, iż upośledzona perfuzja w zakresie mikrokrażenia wieńcowego, rozpoznawana jako brak rezolucji odcinka ST >50% po skutecznym otwarciu naczynia nasierdżowego (uzyskanie napływu TIMI 3 w angiografii), zdarza się nawet u 1/3 pacjentów leczonych mechaniczną rewaskularyzacją (pierwotna angioplastyka w zawale serca – pierwotna PPCI). Szczególnie dotyczy to pacjentów starszych, pacjentów z zaburzeniami hemodynamicznymi przed lub w trakcie zabiegów angioplastyki oraz chorych z czynnikami ryzyka rozwoju i powikłań chorób sercowo-naczyniowych (ang. *vulnerable patients*). Podstawowym zadaniem pierwotnej angioplastyki w zawale serca stało się nie tylko osiągnięcie reperfuzji na poziomie nasierdżowym, ale również miokardium. Z całą pewnością dystalna embolizacja materiałem zakrzepowo-miażdżycowym z blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego jest uznawana za istotny czynnik pogarszający reperfuzję miokardium. Udowodniono, iż gorsza rezolucja odcinka ST w EKG po PPCI lub gorsza reperfuzja miokardium, oceniane skalą kontrastowania mięśnia serca wg MBG (ang. *myocardial blush grade*), wpływają na pogorszenie bezpośredniego i odległego rokowania pacjentów z zawałem serca. Brak optymalnej reperfuzji wpływa prawdopodobnie na zwiększenie niekorzystnego remodelingu lewej komory, rozwój niewydolności krążenia i może prowadzić do śmierci pacjentów w obserwacji odległej. Z drugiej strony wiadomo, iż „perfekcyjna” reperfuzja miokardium, rozumiana jako uzyskanie łącznie: napływu TIMI 3, MBG 3 oraz rezolucji odcinka ST w EKG  $\geq 50$ –70%, oznacza doskonałe rokowanie dla pacjentów.

Według wytycznych ESC rutynowe zastosowanie systemów mechanicznej protekcji (zarówno dystalnej czy proksymalnej, jak i systemów trombektomii) nie jest rekomendowane do wszystkich zabiegów PPCI. Z drugiej strony, w codziennym życiu wielu operatorów, szczególnie w zmianach dużego ryzyka (z widoczną dużą skrzepliną w tętnicy wieńcowej lub w przypadku zamkniętych tętnic w wyjściowym obrazie angiograficznym), decyduje się na użycie systemów mechanicznej protekcji.

Stanowisko w wytycznych jest oparte na braku wystarczających dowodów klinicznych z badań z randomizacją, aby zastosowanie tych urządzeń wiązało się z poprawą bezpośredniego i odległego rokowania pacjentów. Może to wynikać z niedostatecznego wpływu tych urządzeń na redukcję masy skrzepliny i wpływu na mikroperfuzję. Jednak w większości badań taki wpływ uzyskano i system dystalnej protekcji lub systemy aspiracyjne powodują poprawę mikroperfuzji w angiografii oraz lepszą rezolucję odcinka ST w EKG. Głównym problemem badań jest prawdopodobnie zbyt mała liczebność grup chorych poddanych angioplastyce z zastosowaniem systemów mechanicznej protekcji w odpowiednio dobranych grupach wysokiego ryzyka PPCI (zamknięte tętnice, duże skrzepliny), aby można wykazać różnicę w „twardych” punktach klinicznych (kryterium wymagane przez wytyczne postępowania klinicznego).

Analizując dostępną literaturę i piśmiennictwo dotyczące skuteczności systemów eliminujących skrzeplinę w tętnicy wieńcowej, można dojść do wniosku, iż większe możliwości osiągnięcia korzystnych efektów mają proste systemy aspiracyjnej trombektomii w stosunku do systemów dystalnej protekcji (filtry lub systemy dystalnej okluzji balonowej) czy też bardzo zaawansowanych technologicznie systemów trombektomii (X-sizer, Angio-Jet). Eliminacja części lub całej skrzepliny w tętnicy wieńcowej poprzez prosty zabieg trombektomii aspiracyjnej, obciążonej małym ryzykiem powikłań, może korzystnie wpłynąć na redukcję całkowitej

embolizacji w całym miokardium i prowadzić przez to do poprawy napływu nasierdziejowego i miokardium. Systemy dystalnej protekcji mają swoje ograniczenie – zabezpieczają tylko część obszaru przed embolizacją (brak zabezpieczenia dla gałęzi bocznych) pomiędzy niestabilną blaszką (ang. *culprit lesion*) a umieszczonym dystalnie filtrem/balonikiem. Systemy trombektomii o większej sile eliminacji i defragmentujące skrzeplinę (X-sizer, Angio-Jet) nie zyskały popularności ze względu na wyższe ryzyko ich zastosowania, wysoki koszt oraz brak dowodów klinicznych na korzystny efekt działania.

Zgadzam się ze stanowiskiem, iż rutynowe zastosowanie systemów do protekcji mikrokrążenia nie jest uzasadnione u wszystkich pacjentów poddawanych PPCI. Jednak należy dążyć do wyodrębnienia grup, które mogą skorzystać z zastosowania tych systemów, ponieważ jednym ze sposobów poprawy wyników PPCI we współczesnej kardiologii inwazyjnej może być identyfikacja pacjentów z dużymi skrzeplinami i opracowanie optymalnych metod eliminacji/protekcji przeciwko embolizacji w tego typu tętnicach i blaszkach miażdżycowych.

Zidentyfikowano angiograficzne parametry, które zwiększają ryzyko nieoptymalnej reperfuzji miokardium w tętnicach do strefy zawałów (ang. *infarct related artery*, IRA). Udowodniono, iż okluzja IRA (szczególnie odcięcie światła w stosunku do zamknięcia stożkowego), obecność skrzepliny >5 mm proksymalnie do miejsca zamknięcia, obecność balotującej skrzepliny, zaleganie kontrastu dystalnie do okluzji, wymiar IRA >4 mm, obecność dużej skrzepliny, przekraczającej 2–3-krotnie wymiar referencyjny IRA pogarszają prawdopodobieństwo uzyskania optymalnej reperfuzji. Z drugiej strony wczesna reperfuzja, drożna IRA, korzystniejszy angiograficznie typ okluzji IRA (stożkowate zamknięcie) są czynnikami niezależnie wpływającymi na zmniejszenie częstości zjawiska *slow-flow* i *no-reflow*, wpływającymi na poprawienie skuteczności PPCI. Na podstawie takich analiz należy zidentyfikować grupy wysokiego ryzyka i przeprowadzić badania z dużą liczbą pacjentów, aby potwierdzić „praktykę” kardiologa inwazyjnego w badaniach klinicznych z randomizacją.

Toczące się obecnie badania mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat wartości systemów mechanicznej protekcji mikrokrążenia. Badanie PIHRATE (*Polish-Hungarian-Italian Thrombectomy Study*) zostało właśnie zakończone – rekrutowaliśmy 200 pacjentów do grup trombektomii aspiracyjnej z następczym stentowaniem bezpośrednim w stosunku do standardowej techniki wykonywania PPCI z predylatacją i stentowaniem. Do badania włączaliśmy tylko pacjentów z zamkniętymi wyjściowo IRA, w grupie badanej wykonywano prostą trombektomię aspiracyjną cewnikiem DIVER CE

(Invatec). Wyniki badania zostaną zaprezentowane podczas ESC 2007 oraz warsztatów kardiologii inwazyjnej w Stanach Zjednoczonych, w Waszyngtonie (TCT 2007). W tym roku inne ośrodki europejskie przeprowadziły badanie o podobnym protokole z użyciem cewników aspiracyjnych EXPORT (Medtronic), którego wyniki również zostaną zaprezentowane podczas TCT 2007 w Waszyngtonie.

Natomiast zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa, w tym abcyksymabu, jest rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne jako terapia wpływająca na poprawę rokowania chorych. Zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa szczególnie korzystnie oddziałuje na poprawę reperfuzji mikrokrążenia i w związku z tym w wielu metaanalizach wykazano, iż zastosowanie abcyksymabu wpływa na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych.

Dlatego też badanie A. Ochały i wsp. jest cennym uzupełnieniem wiedzy na temat poprawy wyników PPCI. Również w tym badaniu jeszcze raz udowodniono, że obecność skrzepliny w tętnicy wieńcowej jest znaczącym czynnikiem pogarszającym wyniki pierwotnej angioplastyki. Badanie ma swoje ograniczenia – małą liczebność badanych grup, jednak na jeden ośrodek badawczy grupa 120 pacjentów jest bardzo dobrym wynikiem. Ostrożny byłbym w konkluzjach dotyczących równoważności systemów mechanicznych i inhibitorów GP IIb/IIIa, bowiem wg wytycznych powinniśmy zwracać dużą uwagę na optymalne leczenie przeciwplatekcyjne aspiryną/tienopirydami oraz inhibitorami GP IIb/IIIa. Co więcej, wczesne użycie GP IIb/IIIa może przynosić szczególne korzyści chorym, u których wykonuje się PPCI dużego ryzyka (PPCI torowana GP IIb/IIIa). Natomiast systemy mechanicznej protekcji przez coraz większą liczbę operatorów i centrów stosowane są jako uzupełniająca metoda dla pacjentów ze szczególnie dużą skrzepliną w tętnicy wieńcowej lub wyjściowo zamkniętym naczyniem.

Badania nad mechanicznymi systemami protekcji wymagają dalszych metaanaliz małych badań, konieczne jest też prowadzenie nowych prospektywnych badań w grupach wysokiego ryzyka powikłań PPCI. Równolegle prowadzone są prace nad udoskonaleniem farmakoterapii okołozabiegowej. Nowym celem jest wdrożenie terapii powodującej mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych. W ogólnosiłowym badaniu HORIZONS podjęliśmy się próby oceny bezpośrednich inhibitorów trombiny – biwalirudyny w stosunku do inhibitorów GP IIb/IIIa w celu zmniejszenia powikłań krwotocznych przy utrzymaniu tej samej skuteczności redukcji powikłań niedokrwiennych. Prowadzone są próby nowych leków hamujących receptor P2Y<sub>12</sub> w celu zwiększenia skuteczności leków przeciwplatekowych i ominięcia pro-

blemu zmienności odpowiedzi (oporności na działanie tienopirydyn).

W podsumowaniu, każdy kardiolog podczas zabiegu PPCI powinien stosować optymalne leczenie przeciwzakrzepowe oraz przeciwplatekcyjne, w tym inhibitory GP IIb/IIIa zgodnie z wytycznymi. Natomiast urządzenia do mechanicznej protekcji mikrokążeń podczas PCI powinny być stosowane selektywnie, jako terapia uzupełniająca u chorych o wysokim ryzyku powikłań embolizacji (zjawisko *slow-flow*, *no-reflow*). Wydaje się, że prosta aspiracyjna trombektomia z następczym stentowaniem (bezpośrednim) może wpływać na redukcję powikłań PPCI w grupach z blaszkami miażdżycowymi z dużą skrzepliną (również wyjściowo zamkniętym naczyniem). Inne urządzenia wymagają dalszych badań.

#### Piśmiennictwo

1. Ochala A, Smolka G, Wojakowski W. Prospective randomised study to evaluate effectiveness of distal embolic protection compared to abciximab administration in reduction of microembolic complications of primary coronary angioplasty. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 672-80.
2. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1972-7.
3. Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest* 2002; 122: 1322-32.
4. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28: 443-9.
5. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2007; 153: 343-53.
6. Rakowski T, Zalewski J, Legutko J, et al. Early abciximab administration before primary percutaneous coronary intervention improves infarct-related artery patency and left ventricular function in high-risk patients with anterior wall myocardial infarction: a randomized study. *Am Heart J* 2007; 153: 360-5.
7. Dudek D, Rakowski T, El Massri N, et al. Patency of infarct related artery after pharmacological reperfusion during transfer to primary percutaneous coronary intervention influences left ventricular function and one-year clinical outcome. *Int J Cardiol* 2007; [Epub ahead of print].